Untersuchung über die Wirkung

von

Kaliumbichromat im Organismus

an Hand eines Vergiftungsfalles.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Fakultät der Hochschule Bern

von

Otto Kappeler, Cand. med.

aus Biel.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Rossel von der Fakultät angenommen und mit dem Imprimatur versehen.

Bern, 23. Juli 1896.

Der Dekan der phil. Fakultät:
Prof. Dr. v. Kostanecki.

STANFORD LANE MEDIC
LIBRARY
FRANCIS

BERN
Buchdruckerei K. J. WYSS
1896.

Untersuchung über die Wirkung

von

Kaliumbichromat im Organismus

an Hand eines Vergiftungsfalles.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Fakultät der Hochschule Bern

von

Otto Kappeler, Cand. med.

aus Biel.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Rossel von der Fakultät angenommen und mit dem Imprimatur versehen.

Bern, 23. Juli 1896.

Der Dekan der phil. Fakultät:
Prof. Dr. v. Kostanecki.

BERN
Buchdruckerei K. J. WYSS
1896.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im chemischen anorganischen Laboratorium der Universität Bern. An dieser Stelle sei es mir vergönnt, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. A. Rossel,

auf dessen Veranlassung diese Arbeit unternommen worden ist, meinen bleibenden Dank auszusprechen für das mir so reichlich entgegengebrachte Wohlwollen und für den Beistand, den er mir während meiner diesbezüglichen Studien und vor allem bei der Durchführung dieser Arbeit zu teil werden liess.

Gleichzeitig erfülle ich die angenehme Pflicht, auch den Herren Professoren *Dr. Strasser, Dr. Guillebeau* und *Dr. v. Tavel* für ihre Mithülfe meinen besten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0160

Untersuchung über die Wirkung von Kaliumbichromat im Organismus*)

an Hand eines Vergiftungsfalles.

Am 17. Januar 1891 erhielt Herr Prof. Dr. A. Rossel in Bern drei Flaschen zur Untersuchung, bezeichnet: Kaffee, erbrochene Substanzen und Harn. Diese drei Muster wurden eingesandt von Dr. med. Ramonetti in Bignasco, Kt. Tessin.

Es handelte sich um folgenden Fall: Am 31. Dezember 1890 wurde Herr Dr. Ramonetti nach Cevio zu einem Patienten gerufen. Herr Ramonetti spricht sich über den Fall folgendermassen aus:

« Der Patient war ein ungefähr 78jähriger Mann von physisch sehr starker Konstitution. Am Morgen des 31. Dezember 1890, nachdem derselbe 2—3 Löffel Kaffee zu sich genommen hatte, beklagte er sich über stark brennenden und ekelerregenden Geschmack, sowie über brennende und reissende Schmerzen in der Magengegend, die sich hinauf bis zur Zungenwurzel erstreckten, verbunden mit beharrlichen Brechanfällen. Da ich sogleich Verdacht schöpfte, es könnte eine Vergiftung vorliegen,

*) Dieser Arbeit wurden als Beleg der ausgeführten Versuche eine Anzahl Präparate beigegeben, die sich in Händen des Verfassers befinden. Diese sind hier mit Zeichen angegeben. (Siehe Seiten 21, 22, 25, 26, 27, 28, 31, 32.)

verordnete ich ein Brechmittel (ipecac. con tart. stib.), welches von gutem Resultate befolgt war. Beim Brechen stellten sich heftige, reissende Schmerzen ein. Sodann verschrieb ich ein Abführmittel (sulf. magn.), das von erhofftem Erfolge, indessen aber doch von intensiven Schmerzen im Unterleibe begleitet war. Der Anblick des Kranken war grässlich, die Augen stier, blutunterlaufen; die Pupillen leicht erweitert, reagierten nur langsam; die Haut war feucht, ein wenig kalt, Geruch und Gehör ziemlich normal, der Geschmackssinn verringert. Die Sehkraft war am zweiten Tage viel vermindert, starkes Brennen in den äussern Ecken der Augen. Über 48 Stunden dauerte die verringerte Sinnesthätigkeit an; der Kranke befand sich in einem Stadium von Schwachsinn, Schlafsucht. Der Puls war langsam, selten, unrythmisch. In den Atmungsorganen zeigte sich keine Störung, ausgenommen in den ersten Stunden (häufiges, mühsames Atmen, wahrscheinlich von den Schmerzen herrührend). Am 3. und 4. Tage nach dem Vorfall klagte der Patient über starke Schmerzen in der Nierengegend. Ich konstatierte eine ziemliche Quantität Eiweiss, welches aber nach circa 8 Tagen wieder verschwand (eine mikroskopische Untersuchung des Harnes wurde nicht ausgeführt). Die Schmerzen verschwanden nach und nach, sodass der Patient nach etwa 2 Wochen als wieder hergestellt betrachtet werden konnte.

Während der ganzen Krankheitszeit überstieg die Temperatur niemals 38° C.

Der jetzige Gesundheitszustand, nach ca. 5 Jahren, ist befriedigend: blühendes Aussehen, guter Appetit, Harn normal in Bezug auf Quantität und Qualität. Nur eine Störung der Sehkraft ist übrig geblieben; von Zeit zu Zeit klagt der Patient über Trübung des Augenlichtes

(vorübergehend); hie und da noch Schmerzen in den äussern Ecken der Augen (bis jetzt konnte keine ophthalmologische Untersuchung der Augen vorgenommen werden). »

Herr Dr. Ramonetti nahm infolge des Zustandes des Patienten eine Intoxikation an, wahrscheinlich verursacht durch den Genuss des Kaffees, was ihn bewog, eine chemische Untersuchung zu veranlassen. Bei der Untersuchung des Kaffees wurde die Anwesenheit einer bedeutenden Menge von Kaliumbichromat ($K_2 Cr_2 O_7$) konstatiert. Die Analyse der erbrochenen Substanzen zeigte ebenfalls die Anwesenheit des Kaliumbichromates und zwar in so bedeutender Menge, dass sämtliche Chromreaktionen genau ausgeführt werden konnten.

Besonders interessant war die Analyse des Harnes, wobei festgestellt wurde, dass auch da Chrom als Chromoxydverbindungen anwesend war.

Die Untersuchung muss mit Schwierigkeiten verbunden gewesen sein; ein Experte gab sein Urteil dahin ab, dass der zu untersuchende Kaffee Hyoscyamin enthielt. Eine nachträgliche Prüfung überzeugte ihn aber, dass in der That die Intoxikation durch Kaliumbichromat stattgefunden hatte.

Infolge der Untersuchung und des diesbezüglichen Berichtes von Herrn Prof. Dr. Rossel wurde vom Patienten Klage gegen die Person eingereicht, welche ihm den Kaffee überreicht hatte.

Das Gericht von Cevio nahm die Klage an, und es erfolgte ein Prozess, der nach circa 2 Jahren mit der Freisprechung der angeschuldigten Person endigte wegen Mangel an Beweisen, obschon die Angeklagte zugab, Kaliumbichromat dem Kaffee beigegeben zu haben.

Während der Verhandlungen und speciell während der Verhandlungen vor dem Appellationshofe wurde unter anderem die Frage aufgestellt, ob das Kaliumbichromat ($K_2 Cr_2 O_7$) überhaupt in der Reihe toxischer Substanzen sich befinde und inwiefern dasselbe als toxische Substanz zu betrachten sei.

Ich citiere hier die zwei betreffenden Stellen, wo es sich um diese Frage handelt, wörtlich; sie sind den Prozessakten vom Obergericht entnommen:

« La dose era poi sufficiente per dar la morte? Il fatto prova il contrario; i sintomi ingannano; i medici sono tra essi in contraddizione; manca l'insidia. »

Ferner heisst es an anderer Stelle:

« Sta il fatto che malgrado il purgante dato dal medico e la bevanda stata per 4 ore e $^1/_2$ in corpo al paziente e l'assorbimento avvenuto, essendo anche stato trovato nelle orine, il paziente non morì e n'ebbe anzi lieve disturbo. »

Gestützt auf die Litteratur konnte diese Frage nicht endgültig beantwortet werden, da die Beobachtungen, welche in dieser Richtung gemacht worden sind, dem Experten nicht erlaubten, sich mit absoluter Gewissheit darüber auszusprechen.

Es wäre wünschenswert gewesen, zur Beantwortung obiger Frage bereits ausgeführte Versuche zu wiederholen, und dazu erhielt ich in diesem seltenen Falle den Auftrag, die Wirkung des Kaliumbichromates im Organismus zu untersuchen im Vergleich zu den bis heute erhaltenen Resultaten.

Von den zu diesem Gebiete gehörenden ausgeführten Analysen sind namentlich die Arbeiten von P a n d e r anzuführen, die zu folgenden Schlüssen geführt haben:

Chromverbindungen.

A. Akute Vergiftung.

Aet. Das Chrom bildet 2 Reihen von Verbindungen, welche zwar qualitativ gleich, quantitativ aber sehr verschieden wirken, indem die Chromsäure und deren Salze hundert mal so giftig sind, als die löslichen Chromoxydverbindungen. *) Zu dieser zweiten Reihe von Verbindungen, also zur Reihe der Chromsäure, gehört nun auch das Kaliumbichromat, welches modernen Anschauungen zufolge das neutrale Salz der Pyrochromsäure $H_2Cr_2O_7$ ist. und welches in der Technik als Oxydationsmittel vielfach gebraucht wird.

Stat. Aus der Schrift von Pander erzeigt sich, dass in England in den Chromsäurefabriken zahlreiche Gewerbevergiftungen vorgekommen sind. Das Gefährliche des genannten Fabrikbetriebes liege darin, dass die Verbindungen der Chromsäure nicht nur vom Magen aus giftig wirken, sondern auch von der Respirationsschleimhaut, ja sogar von der äusseren Haut aus. Sie wirken von allen diesen Stellen zuerst lokal, und dann werden sie auch noch resorbiert. Die Ausscheidung des resorbierten Giftes erfolgt nach Panders Versuchen namentlich durch die Nieren und die Darmdrüsen.

Wirk. Man hat hier zu unterscheiden zwischen den lokalen Ätzwirkungen und den nach der Resorption eintretenden Fernwirkungen. Die Ätzwirkung beruht auf den eiweissfällenden Eigenschaften der Säure und ihrer Salze. Die Fernwirkungen betreffen namentlich die Ausscheidungsstellen, speciell Nieren und Dickdarm. Beim Durchgang durch den Körper werden die Chromate zum Teil reduziert und erscheinen dann als komplizierte organische Verbindungen im Harn.

*) Ist nicht genau festgestellt. *O. K.*

Symt. 15—20 Milligramm Kaliumbichromat pro die wurden von vielen Patienten eine Zeit lang ertragen. Aber schon nach 30 Milligramm pro die traten gleich in den ersten Tagen Trockenheit im Munde, Erbrechen und Übelkeit auf. Grössere Dosen wirken schwer toxisch. Die wichtigsten Erscheinungen sind die folgenden: zu deren Verständnis aber vorausgeschickt werden muss, dass die gelbe Farbe der chromsauren Salze bei innigem Kontakt mit organischen Substanzen z. B. im Munde und im Magen sich in blaugrün oder grün verwandeln kann.

Gelbfärbung und Schwellung der Zunge und des Rachens: mehrfaches gelbes, blaugrünes oder grünes Erbrechen, später mit Blut, ja selbst mit Fetzen der Magenschleimhaut untermischt. Herzensangst, Schmerzen in der Herzgrube, heftige Leibschmerzen, blutige, dünne Stühle. Der Leib ist auf Druck sehr schmerzhaft; auch die Nierengegend ist empfindlich. Grosser Durst, Puls klein, fadenförmig, aussetzend, Haut teils heiss, teils kühl. Der Harn wird spärlich entleert und enthält Eiweiss und Blut, sowie reichliche Cylinder. Sehr bald kommt es zu Schwindel, Dyspnoë, Cyanose, Bewusstlosigkeit, manchmal auch zu Krämpfen. Falls der Tod nicht in den ersten 10 Stunden erfolgt, kann auch Icterus eintreten.

Diagnose: Die charakteristische gelbe Farbe des Erbrochenen.

Sektion: Mundschleimhaut entzündlich geschwollen, Zahnfleisch graublau verfärbt durch Reduktion der Chromate zu Chromoxyd. Ösophagusschleimhaut im untern Teile braunrot injiciert. Magenschleimhaut zum mindesten geschwellt, mit Ekchymosen durchsetzt, besonders im Fundus, oft auch fetzenweise abgelöst und geschwürig zerfressen. Im Dünn- und namentlich im Dickdarm Hyperæmie und Ekchymosen. In der Bauchhöhle kann

rötliches Exsudat vorhanden sein; Leber fettig degeneriert; ebenso Herzmuskulatur. In der Niere finden sich nekrobiotische Veränderungen der gewundenen Kanäle mit reichlicher Cylinderbildung, eventuell auch Ausschwitzungen in die Kapseln der Glomeruli. An Tieren (Kaninchen) haben zuerst Kabierske und Weigert durch Chromate eine ganz akute exquisit croupöse Veränderung der Tubuli contorti und der Henle'schen Schleifen hervorgerufen. In den Kapseln fanden sie Schwellung der Epithelien. Je länger die Vergiftung gedauert hatte, um so deutlicher traten neben Symptomen der parenchymatösen Nephritis auch solche einer intersticiellen zu Tage. Die Harnblasenschleimhaut wurde mehrfach injiciert und ekchymosiert, ja eitrig zerfressen gefunden. In den Gehirnventrikeln blutiges Serum. Das Blut nicht selten bräunlich verfärbt, methämoglobinhaltig.

B. Chronische Vergiftung.

Bei innerlicher Vergiftung kommt es sehr leicht zu intersticieller Nephritis, ja zu völliger Schrumpfniere und deren traurigen Folgen. Bei äusserlichen Vergiftungen entstehen Geschwüre, die unaufhörlich in die Tiefe fressen.

Nachweis: Man zerstört die organischen Substanzen nach Fresenius-Babo, wobei man eine durch Chromchlorid grün gefärbte Flüssigkeit erhält. Man fällt aus derselben durch Schwefelammonium graublaues Oxydhydrat, welches sich in kalter Kali- oder Natronlauge löst, durch Kochen oder Zusatz kohlensaurer Alkalien aber ausgefällt wird.

Bleisuperoxyd, mit alkalischer Lösung des Chromoxydes digeriert, bildet eine gelbe Lösung. Essigsäure lässt aus dem Filtrate derselben chromsaures Blei ausfallen.

Der Nachweis der Chromsäure und ihrer Salze stützt sich auf folgende Reaktionen:

Mit Silbernitrat ($AgNO_3$) roter Niederschlag von chromsaurem Silber in neutralen Lösungen. Bleiacetat erzeugt gelbes Bleichromat. Erwärmung mit Alkohol und Schwefelsäure ergibt Reduzierung der Chromsäure von grüner Farbe. Mit Campechenholzdecoct charakteristische Dunkelfärbung (Runge'sche Tinte).

Im Harn pflegt ein Teil des Chromes als chromsaures Salz ungebunden vorhanden zu sein und ein anderer Teil fest gebunden als oxydisches Albuminat.

Die quantitative Bestimmung des Chromes geschieht, indem man das nach obigen Angaben gebildete Chromoxydhydrat durch Ammoniak aus nicht zu konzentrierter Lösung bei 100° C. ausfällt und stark glüht, wobei wasserfreies Chromoxyd entsteht, das gravimetrisch bestimmt werden kann. »

Es handelte sich nun darum, ohne Berücksichtigung der Chromverbindungen im allgemeinen, die toxikologische Wirkung des Kaliumbichromates festzustellen.

Die von mir erhaltenen Resultate weichen zum Teil von den von Pander gefundenen so ausserordentlich ab, dass sie mich veranlassten, eingehend die Arbeit fortzuführen und als neuen Beitrag des Verhaltens des Kaliumbichromates bei anhaltendem Genusse zu studieren.

Am 10. Dezember 1895 wurden 10 Gramm Kaliumbichromat in 1 Liter Wasser aufgelöst und einem mittelgrossen Hunde (weiblich), 10 Kilo 700 Gramm schwer, täglich 10 cm^3 der Lösung = 0,1 Gramm $K_2Cr_2O_7$ der Nahrung beigemengt, bis zum 21. Dezember, also 12 Tage, beigebracht. Die erste Dosis erhielt der Hund am 10. Dezember morgens 8 Uhr. Sie bewirkte beim Tiere Appetit

losigkeit, allgemeine Mattigkeit und Erbrechen. Diese 10 cm^3 Lösung wurde dem Hunde verdünnt eingeschüttet.

Am folgenden Tage, den 11. Dezember, wurde dem gleichen Tiere dieselbe Menge Kaliumbichromat so eingegeben, dass man die 10 cm^3 Lösung mit 1 Liter Milch vermischte, und so fuhr man alle Tage bis zum 21. Dezember fort. Die übrige Ernährung des Hundes bestand ausser diesem Liter Milch, in welchem er also das Kaliumbichromat erhielt, aus Fleisch und Gemüse.

Auf diese Weise beigebracht, befand sich der Hund bis zu diesem Termin absolut normal, die Fresslust nahm in keiner Weise ab; Erbrechen stellte sich nicht mehr ein, besondere abnormale Symptome wurden nicht wahrgenommen. Das Gewicht nahm nicht ab. Es fand täglich eine Harnuntersuchung statt. Die Resultate, die wir später mitteilen, ergaben keine bemerkenswerten Abnormitäten, mit der einzigen Ausnahme, dass vom 16. bis 21. Dezember deutlich kleine Mengen von Eiweiss nachzuweisen waren. Vom 21. Dezember an bis zum Schlusse des Versuches war aber nicht die geringste Spur mehr von Eiweiss nachzuweisen.

Anwesenheit von Zucker konnte bei keinem Stadium während des ganzen Versuches konstatiert werden. Die genau abgemessene Harnmenge betrug von Anfang des Versuches an bis zu Ende desselben 1200—1500 cm^3 pro 24 Stunden.

Was die mikroskopische Untersuchung des Harnes anbetrifft, so fand man den Harn während des ganzen Versuches völlig normal.

Zur Untersuchung dampfte man jeweilen etwas Harn auf dem Wasserbade ein. Derselbe zeigte, wie normaler Harn es thut, grosse glänzende rhombische Tafeln der Doppelverbindung Harnstoff-Chlornatrium, ferner Formen

des tessaralen Systems (meist Oktaeder) aus Kochsalz bestehend, endlich eine braune, körnige, zum Teil zu Häufchen agregierte Masse von Uraten.

Am 11. Dezember abends wurden die ersten deutlichen Spuren von Chrom im Harn nachgewiesen, so dass festgestellt werden konnte, dass innerhalb 24 Stunden, nach Genuss der angegebenen Kaliumbichromatmenge, Chrom im Harn nachzuweisen war.

Vom 21. Dezember an bis zum 1. Januar 1896 wurde dem Hunde auf gleiche Weise nur noch 5 cm^3 der Lösung = 0,05 Gramm $K_2Cr_2O_7$, also die Hälfte der ersten Dosis, dargereicht. Es handelte sich darum, festzustellen, ob bei geringeren Mengen von Kaliumbichromat die Anwesenheit des Chroms im Harn nachzuweisen sei. Trotz der Reduktion der Dosis zeigte sich beim täglich untersuchten Urin eine deutliche Chromreaktion. Es waren übrigens bei jeweilen gleicher Eingabe von Kaliumbichromat keine bedeutenden Variationen der Chromreaktion durch die Analyse zu verzeichnen.

Der allgemeine Zustand des Tieres blieb derselbe; Symptome von irgend einer Erkrankung oder Unwohlsein stellten sich nicht ein.

Vom 1. Januar bis zum 7. selbigen Monats erhielt der Hund kein Kaliumbichromat mehr. Am 2. Januar zeigte der Harn noch eine deutliche Chromreaktion; am 3. Januar ebenfalls, aber geringer; am 5. Januar war kein Chrom mehr im Harne nachzuweisen.

Vom 7. bis zum 17. Januar wurde mit der Dosis von 10 cm^3 = 0,1 Gramm $K_2Cr_2O_7$ wieder begonnen; am 8. Januar abends die erste Harnanalyse ausgeführt, wobei Chrom wieder deutlich nachzuweisen war. Die täglich ausgeführte Harnanalyse ergab dasselbe Resultat wie die

früheren. Keine Spur von Eiweiss und Zucker; keine bemerkbare Abnormität. Auch die mikroskopische Untersuchung führte zu der Feststellung keiner pathologischer Veränderungen. Der allgemeine Zustand des Tieres blieb vollständig normal, und die natürliche Gefrässigkeit nahm nicht ab.

Vom 17. Januar bis zum 12. Februar wurde die Menge der täglichen Kaliumbichromatlösung auf das Doppelte erhöht, so dass der Hund jetzt 20 cm^3 = 0,2 Gramm $K_2Cr_2O_7$ pro die erhielt.

Hier nun machte man die Beobachtung, dass, wenn das Tier die 20 cm^3 Kaliumbichromatlösung auf einmal erhielt, es, trotzdem sie mit der Milch vermischt waren, bald nachher ausbrechen musste. Man machte deshalb aus dieser täglichen Dosis 2 Portionen, von denen er morgens die eine und abends die andere von je 10 cm^3 erhielt, natürlich mit dem Futter, resp. mit der Milch vermischt. Auf diese Weise frass der Hund die ganze Dosis von 20 cm^3 täglich auf und verhielt sich dabei völlig normal. Sein Gewicht nahm nicht ab. Der Harn blieb normal bei Anwesenheit von Chrom.

Vom 12. bis 23. Februar erhöhte man die tägliche Dosis auf 30 cm^3 = 0,3 Gramm $K_2Cr_2O_7$ ebenfalls in zwei Portionen, die eine morgens, die andere abends dargereicht. Erbrechen fand nicht statt. Der allgemeine Zustand des Tieres blieb derselbe, also normal. Der Harn war normal bei starker Chromreaktion.

Vom 23. Februar bis zum 8. März erhielt der Hund pro die 40 cm^3 = 0,4 Gramm $K_2Cr_2O_7$ in zwei täglichen Portionen verteilt. Befinden normal, Harn starke Chromreaktion.

Hier kann als etwas Auffallendes bemerkt werden, dass am 17. Januar, als man dem Hunde 20 cm^3 = 0,2

Gramm $K_2Cr_2O_7$ auf einmal gab, derselbe bald nachher stark ausbrechen musste. Wie wir gesehen haben, war man gezwungen, diese tägliche Dosis von 20 cm³ in zwei Portionen zu teilen, von denen er die erste am Morgen, die zweite am Abend erhielt, und nur auf diese Weise konnte das Tier 20 cm³ $K_2Cr_2O_7$ Lösung pro die ohne Störung einnehmen.

Nun erhielt das Tier morgens und abends je 20 cm³ = 0,2 Gramm $K_2Cr_2O_7$, ohne dass Erbrechen, überhaupt irgend welche Störung eintrat.

Vom 8. bis 31. März erhielt der Hund die tägliche Menge von *60 cm³ = 0,6 Gramm* K_2 Cr_2 O_7, wieder in zwei Portionen verteilt. Das allgemeine Befinden war dabei ganz normal, die Gefrässigkeit die gewöhnliche; Erbrechen stellte sich nicht ein. Der Harn, sonst ganz normal, zeigte sehr starke Chromreaktion.

Am 1. Mai erhielt der Hund 70 cm³ = 0,7 Gramm $K_2Cr_2O_7$ in zwei Portionen verteilt; es erfolgte aber starkes Erbrechen, das Erbrochene mit etwas Blut vermengt. Vollständige Appetitlosigkeit trat ein. Während den 4 darauf folgenden Tagen erhielt der Hund sehr wenig Nahrung, indem er das Fressen verweigerte.

Es war nun anzunehmen, dass die Grenze der Menge von Kaliumbichromat ($K_2Cr_2O_7$), welche das Tier täglich einnehmen konnte, erreicht war, und es drängte sich die Frage auf, ob eine akute Vergiftung mit Kaliumbichromat möglich sei. Bis jetzt hatte der Hund im ganzen 30,50 Gramm Kaliumbichromat eingenommen und verdaut.

Am 5. Mai wurde nun dem Tiere 0,6 Gramm $K_2Cr_2O_7$ in Pulverform in einer Gelatinekapsel eingegeben. Bald nachher stellte sich heftiges Erbrechen ein.

Am 7. Mai erneuerte man den Versuch; man gab ihm aber nur 0,3 Gramm $K_2 Cr_2 O_7$, ebenfalls in Pulverform in einer Gelatinekapsel, wobei wieder starkes Erbrechen erfolgte.

Man setzte hierauf zwei Tage gänzlich aus, und vom 8. bis 21. Mai erhielt der Hund wieder die frühere Dosis von 60 cm^3 Lösung = 0,6 Gramm $K_2 Cr_2 O_7$ in zwei täglichen Portionen verteilt und mit dem Futter vermischt. Hiebei blieb das allgemeine Befinden ganz normal und die frühere natürliche Gefrässigkeit hatte sich wieder eingestellt.

Nun beschloss man das Tier zu töten, um die innern Organe zu untersuchen. Am 21. Mai wurde der Versuchshund, welcher sich in absolut normalem Zustande befand und der jetzt 11 Kilo wog, also während des Versuches von über 5 Monaten um 300 Gramm an Gewicht zugenommen hatte, mit Kohlensäure vergiftet.

Der bis zum Todestage täglich untersuchte Harn zeigte weder Eiweiss noch Zucker, noch förderte die mikroskopische Untersuchung etwas Unnormales zu Tage, wohl aber machte sich sehr starke Chromreaktion bemerkbar.

Der Übersicht halber lasse ich nebenbei eine tabellarische Zusammenstellung der gesamten vom Versuchshunde eingenommenen Kaliumbichromatmenge folgen:

Zusammenstellung der Gesamtmenge von Kaliumbichromat, welche vom Hunde während des ***fünfmonatlichen Versuches*** *eingenommen wurde.*

10.—21. Dez. 1895 täglich 0,1 gr. $K_2 Cr_2 O_7$ 12 Tage	= 1,20 gr.
21. Dez.—1. Jan. 1896 täglich 0,05 gr. $K_2 Cr_2 O_7$ 10 Tage	= 0,50 »
1.—7. Januar ausgesetzt	———

7.—17. Januar täglich 0,1 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
11 Tage	= 1,10 gr.
17. Jan.—12. Febr. täglich 0,2 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
26 Tage	= 5,20 »
12.—23. Februar täglich 0,3 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
10 Tage	= 3,00 »
23. Februar—8. März täglich 0,4 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
14 Tage	= 5,60 »
8.—31. März täglich 0,6 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
22 Tage	= 13,20 »
Am 1. Mai in Lösung	= 0,70 »
» 5. » in einer Gelatinekapsel . .	= 0,60 »
» 6. » » » » . .	= 0,30 »
8.—21. Mai täglich 0,6 gr. $K_2 Cr_2 O_7$	
14 Tage	= 8,40 »
Summa	39,80 gr.

Sektion des Hundes.

Die Sektion des Hundes wurde 4 Stunden nach der Kohlensäurevergiftung vorgenommen. Beginnende Totenstarre war festzustellen. Es fand sich ferner starke Blaufärbung der sichtbaren Schleimhäute; weite Pupillen. Einige Dünndarmschlingen waren mit einander und mit der Bauchwand verklebt. Die Leber war blutreich; ihr Gewicht betrug 345 Gramm, von normaler Konsistenz. Die Milz war von gewöhnlicher Grösse und hatte ein Gewicht von 25 Gramm.

Die Grösse der Nieren war normal, blutreich; die Kapsel war leicht ablösbar. Das Gewicht beider Nieren zusammen betrug 62 Gramm.

Die Schleimhaut der Harnblase war normal, diejenige des Magens blass, sonst normal. Die Dickdarmschleim-

haut ebenfalls blass, ebenso diejenige des Dünndarmes, sonst normal. Das Herz war normal, ebenso die Lungen, etwas blutreich. Das Blut gut geronnen, dunkel. Die Sektion des Versuchshundes wies also in keiner Weise irgendwelche Abnormitäten auf.

Mikroskopische Untersuchung der Organe.

Von den zu untersuchenden Organen fanden Niere, Leber, Magen, Milz und Lunge Berücksichtigung. Man stellte sich von diesen Organen sehr dünne Schnitte her, behufs mikroskopischer Untersuchung. Teile von den oben angeführten Organen wurden gehärtet, indem man sie einige Tage in Alkohol brachte. Alsdann wurden sie, der Aufhellung halber, kurze Zeit in Xylol gebracht und dann in Paraffin eingebettet. Man verfertigte mittelst des Mikrotoms dünne Schnitte, welche, auf Objektträger gebracht und mit Canadabalsam und Deckgläschen zugedeckt, direkt, also ohne Färbungen, unter dem Mikroskop untersucht wurden. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgende Resultate:

(Es ist zunächst noch zu bemerken, dass von den Schnitten von Nieren, Leber und Magenwand Mikro-Photographien angefertigt wurden, welche nachstehend beigegeben sind.)

A. Untersuchung der Nierenschnitte.*)

(Siehe hiezu Präparat Nr. 2 A und Tafel I.)

Man sieht deutlich im Nierengewebe fremde, punktartig aussehende Körper, welche an die Harnkanälchen gebunden sind und die sich bei Schnittpräparaten bei Essigsäurezusatz lösten und verschwanden. Diese Körper sind Chromablagerungen und zwar in Form von Chrom-

*) Siehe Seite 7.

oxydverbindungen, was durch den auf Seite 27 ausgeführten Versuch festgestellt wurde.

B. Untersuchung der Leberschnitte.

(Siehe hiezu Präparat Nr. 2 B und Tafel II.)

Auch hier sieht man sehr deutlich und noch in grösserem Masse jene fremden Körperablagerungen, die sich als Chromoxydverbindungen erwiesen (s. Seite 26).

C. Untersuchung der Magenschnitte.

(Siehe hiezu Präparat Nr. 2 C und Tafel III.)

Man beobachtet ebenfalls sowohl in den Magendrüsen (Fundus und Pylorusteil) als auch in der Muskulatur jene charakteristischen Chromoxydablagerungen, die, vom Blute abgelagert, sekundär in die Magenwand gelangten.

D. Untersuchung der Lungenschnitte.

(Siehe hiezu Präparat Nr. 2 D.)

Da in den Lungen sehr häufig Staubteile, Kohlenteile etc. abgelagert werden, so konnte die Untersuchung zwischen diesen fast überall vorkommenden, normalen Einlagerungen und den Chromeinlagerungen nicht ganz genau mikroskopisch festgestellt werden. Dass aber auch in den Lungen Chrom aufgespeichert war, ergab die chemische Untersuchung der Lungen (s. Seite 26).

E. Untersuchung der Milzschnitte.

(Siehe hiezu Präparat Nr. 2 E.)

Die Chromeinlagerungen waren in der Milz so minim, dass auch hier auf mikroskopischen Schnitten jene charakteristischen, hübschen Einlagerungen, wie wir sie bei Niere, Leber und Magen angetroffen haben, nicht so ganz deutlich sich kund gaben. Die chemische Untersuchung der Milz bewies aber ebenfalls das Vorhandensein von Chromoxyd (s. Seite 26).

F. Untersuchung gefärbter Schnitte.

Gefärbte mikroskopische Schnitte wurden lediglich nur deshalb angefertigt, um entscheiden zu können, ob durch die oben beschriebenen Chromeinlagerungen zugleich auch pathologische Gewebsveränderungen in den verschiedenen Organen vorhanden wären. Die diesbezüglichen Untersuchungen ergaben aber ein negatives Resultat, indem ausser den Chromeinlagerungen keine Abnormitäten in den verschiedenen Geweben zu konstatieren waren.

Chemische Untersuchung des Harnes.

Vierundzwanzig Stunden, nachdem der Versuchshund Kaliumbichromat erhielt, also am 11. Dezember 1895, konnte im Harne deutlich Chrom nachgewiesen werden (s. Seite 16) und die Anwesenheit von Chrom zeigte sich bis zum letzten Tage des Versuches deutlich.

Von Interesse war es, festzustellen, ob das Chrom in Form von Kaliumbichromat oder Chromoxyd vorhanden sei.

Zu diesem Zwecke wurde eine Anzahl von Versuchen ausgeführt, um genau erfahren zu können, unter welchen Bedingungen die Chromsäure beim Eindampfen und Glühen zur Untersuchung der Asche in Chromoxyd übergehe.

Folgende Versuche ergaben Aufschluss darüber:

1. Zu 100 cm^3 Wasser brachte man 0,06 Gramm Kaliumbichromat. Die Lösung wurde mit wenig Kalilauge alkalisch gemacht, eingedampft und geglüht. Die so erhaltene Schmelze wurde mit Wasser ausgezogen und filtriert. Das Chrom befand sich, wie zu erwarten, als gelbes Chromat in der filtrierten Lösung.

2. Zu 100 cm³ Wasser wurden 0,06 Gramm Kaliumbichromat und 3 Gramm Harnstoff beigesetzt, die Lösung mit wenig Kalilauge alkalisch gemacht, abgedampft und geglüht; die Schmelze mit Wasser ausgezogen und filtriert. Die filtrierte Lösung enthielt das Chrom in Form von gelbem Chromat.

3. Zu 100 cm³ Wasser brachte man 0,06 Gramm Kaliumbichromat und 3 Gramm Harnstoff. Die Lösung säuerte man mit Essigsäure an; sie wurde abgedampft und geglüht; die Schmelze in Wasser ausgezogen und filtriert. Die Lösung war intensiv gelb gefärbt; das Chrom befand sich in der Lösung in Form einer Chromsäureverbindung und wurde vom Harnstoff nicht reduziert.

4. Zu 100 cm³ frischem Harn wurde 0,1 Gramm Kaliumbichromat beigesetzt, mit wenig Kalilauge alkalisch gemacht, eingedampft und geglüht. Die Schmelze wurde mit Wasser ausgezogen und filtriert. Das Filtrat war intensiv gelb gefärbt; es enthielt das Chrom als gelbes Chromat und gab sämtliche charakteristischen Chromreaktionen an.

Wenn man also, wie aus den obigen Versuchen ersichtlich ist, eine Harnstofflösung mit einer kleinen Menge Kaliumbichromat versetzt, mit wenig Kalilauge alkalisch macht, eindampft und glüht, so lässt sich die ganze Menge des Kaliumbichromates als gelbes Chromat ($K\ Cr\ O_4$) ausziehen. Wird frischer Harn mit Kaliumbichromat versetzt, schwach alkalisch gemacht, eingedampft und geglüht, so erhält man in der Asche das Kaliumbichromat ebenfalls als gelbes Chromat.

Bei den Untersuchungen des Harnes vom Versuchshunde wurde der Urin sehr schwach, aber in gleichen Verhältnissen, wie bei den obigen genannten Versuchen, alkalisch gemacht, eingedampft und

geglüht. Es konnte mit Wasser kein Chrom ausgezogen werden. Wurde die wässerige Lösung eingedampft, so blieb der Rückstand völlig chromfrei.

Der im Wasser unlösliche Teil wurde mit Säure aufgelöst und mit Ammoniak versetzt. Der saure Auszug wie der geglühte Rückstand hatten eine schwach grünliche Färbung. Das Chrom konnte mit Ammoniak als Chromoxydhydrat niedergeschlagen werden.

Harn vom Hunde, schwach mit Essigsäure angesäuert, eingedampft und geglüht, bildete einen deutlich grünen Rückstand, der sämtliche Chromoxydreaktionen gestattete (siehe Präparat Nr. 3).

Der Vervollständigung wegen wurden aus einem zweiten Rückstand, der, ähnlich wie der oben angegebene, aus dem Harne des Hundes dargestellt wurde, noch zwei sehr schöne und charakteristische Präparate hergestellt, die als typische Chromreaktionen gelten.

Das Präparat Nr. 4 stellt das gelbe Bleichromat dar und das Präparat Nr. 5 zeigt das rote Silberchromat.

Die Herstellung des zweiten Präparates war mit besonderen Schwierigkeiten verbunden, da im Rückstande des Hundeharnes eine bedeutende Menge von Chloriden und Phosphaten sich befanden, die zuerst entfernt werden mussten.

Diese obigen Versuche zeigen, dass, wie zu erwarten war, das Chrom in der Wanderung durch den Organismus in den Nieren als Chromoxyd ausgeschieden wird, wie es bereits auch durch die mikroskopische Untersuchung nachgewiesen worden ist.

Chemische Untersuchung der Organe.

20 Gramm der Nieren wurden getrocknet und im Muffelofen geglüht bis zur vollständigen Zerstörung der organischen Substanz und Oxydation der Kohle. Der Rückstand war intensiv grün gefärbt und genügte, um eine grössere Anzahl intensiv grün gefärbter Boraxperlen herzustellen.

30 Gramm Nieren wurden gleich behandelt, die Asche auf Porzellan bis 1000° geglüht. Es bildete sich eine intensive grüne Chromglasur (siehe Präparat Nr. 6).

Es wurden 100 Gramm Leber ebenfalls geglüht und ähnlich behandelt wie die Nieren. Die Resultate waren dieselben; es liessen sich mit grosser Leichtigkeit grössere Mengen von Chrom nachweisen und auch hier war es möglich, auf Porzellan eine Chromglasur zu erhalten (siehe Präparat Nr. 7).

Das eingedampfte und geglühte Blut zeigte ebenfalls die Anwesenheit von Chrom deutlich, wenn hier auch nur in Spuren. Immerhin war es möglich, damit Boraxperlen grün zu färben (siehe Präparat Nr. 8).

100 Gramm Lungen wurden geglüht, und ebenso wie in Nieren und Leber gelang es, auch hier deutliche, grüne Chrommassen herzustellen (siehe Präparat Nr. 9).

Wie wir bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe gesehen haben, war es nicht möglich, mit Bestimmtheit jene Chromablagerungen, wie wir sie in Leber, Niere und Magen deutlich ersahen, auch in der Milz nachzuweisen. Die chemische Untersuchung dieses Organes aber bewies ebenfalls das Vorhandensein von Chrom.

20 Gramm Milz wurden geglüht und vom Rückstand gelang es mir auch hier, auf Porzellan eine Chromglasur herzustellen (siehe Präparat Nr. 10).

Dass auch im Magen, speciell in der Magenwand, Chrom vorkommen müsse, war durch die ausgeführten Versuche anzunehmen. Die chemische Untersuchung des Magens ergab deutliche Chromreaktionen, die erlaubten, das Präparat Nr. 11 herzustellen. Dieses interessante Präparat zeigt uns zum Teil grüne, zum Teil aber gelbe Chrommassen. Die ersteren entsprechen dem durch das Blut sekundär in die Magenwand gelangten reduzierten Chromoxyd; die letzteren dem vom Mageninhalt zurückgebliebenen, noch unverdauten gelben Chromat.

Ich habe bereits bei der mikroskopischen Organuntersuchung die Behauptung aufgestellt, dass jene Einlagerungen in den verschiedensten Geweben Chrom und zwar in Form von Chromoxydverbindungen waren. Diese Behauptung kann durch den folgenden Versuch zum strikten Beweise übergeführt werden.

20 Gramm Leber wurden in kleine Stücke zerschnitten und mit Essigsäure übergossen. Nach sechsstündigem Stehen filtrierte man die Essigsäurelösung ab, dampfte sie auf dem Wasserbade ein und aus dem grüngefärbten Rückstande erhielt man die charakteristischen schön grün gefärbten Boraxperlen, sowie die übrigen Reaktionen der Chromoxydsalze. Der Beweis, dass das Chrom sich in Form von Chromoxydverbindungen in der Leber und infolgedessen auch in den übrigen Organen jene charakteristischen Einlagerungen bildete, ist entschieden erbracht (siehe Präparat Nr. 12).

Quantitative Bestimmung des Chroms.

Die chemische Analyse hat festgestellt, dass das Chrom, welches in Form von Kaliumbichromat täglich einem mittelgrossen, gesunden Hunde eingegeben wurde,

und zwar in solchen Quantitäten, die ein Fortleben des Tieres erlaubten, im ganzen Organismus nachgewiesen werden kann.

Das Blut lagert die fremde Substanz in den verschiedenen Organen ab und insofern Reduktion stattgefunden hat, in Form von Chromoxyd oder Chromoxydverbindungen. Diejenige Menge, welche in den Nieren abgesondert wird, gelangt in den Harn in Form von Chromoxydverbindungen.

Die qualitative Harnanalyse ergab, wie schon mitgeteilt, eine normale Zusammensetzung des Harnes mit Ausnahme des Gehaltes an Chrom. Eine Reihe von quantitativen Bestimmungen des Chromgehaltes im Harn ergaben folgende Zahlen:

0,00275 % Chrom.
0,00340 » »
0,00415 » »
0,00680 » »
0,00854 » »
0,01165 » »

Diese Zahlen zeigen, dass nur eine verhältnismässig geringe Menge des Chroms durch den Harn abgesondert wurde.

Ein bedeutender Teil blieb abgelagert im Organismus zurück. Ein grösserer Teil aber wurde jeweilen mit dem Faeces entfernt. Die ausgeglühten Faeces waren stets intensiv grün gefärbt (siehe Präparat Nr. 13).

Aus der Asche der Faeces konnten immer eine grössere Anzahl von schön grün gefärbten Boraxperlen hergestellt werden (siehe Präparat Nr. 14).

Es wäre gewiss von grossem Interesse, genau quantitativ festzustellen, wie viel Chrom bei regelmässiger Einnahme von Kaliumbichromat in den verschiedenen

Organen abgelagert und wie viel täglich durch den Harn abgegeben wird.

Eine grössere Anzahl quantitativer Bestimmungen des Chromgehaltes im Harn könnte nur von Wert sein, wenn sie gleichzeitig durch die quantitative Untersuchung der Chrommenge, welche täglich durch die Faeces abgesondert wird, unterstützt würde.

Leider hat mir die Zeit nicht gestattet, die Untersuchung auch in dieser Richtung hin weiter auszudehnen.

Schlussfolgerungen.

In vorliegender Arbeit nehme ich an, dass die allgemeinen Reaktionen der verschiedenen Verbindungen des Chroms bekannt sind. Es war auch nicht meine Absicht, Versuche über den unbedingten tötlichen Ausgang durch Absorption grösserer Mengen von Chrom in seinen verschiedenen Stadien zu untersuchen. Darüber findet man in der Litteratur interessante Angaben von Versuchen von: Gergens, Jaillard, Mayer, Linstow, Hejelt, Groth, Falk.

Ausführlich sind eine Anzahl Vergiftungsfälle und Einwirkungen subkutaner Injektionen bei: Heinrich Pander, «Beiträge zur Chromwirkung», Dorpat, Verlag von E. J. Karow, angeführt.

Es war hier lediglich die Frage zu beantworten, ob bei der Absorption des Maximums der Dosis von Kaliumbichromat, die täglich eingenommen und noch verdaut werden kann, ohne besondere Beschwerden hervorzurufen, nach verhältnismässig kurzer Zeit der Tod eintreten könne oder ob dadurch bedeutende Störungen im Organismus entstehen würden.

Gestützt auf den besprochenen gerichtlichen Fall scheint es nachgewiesen zu sein, dass der betreffende Patient vor dem 31. Dezember 1890, an welchem Tage die zur Untersuchung bestimmten Substanzen gesammelt wurden, Chrom in Form von Kaliumbichromat erhielt, indem im Harne bereits Chrom nachgewiesen wurde und bei den von mir ausgeführten Untersuchungen die Chromreaktion im Harne erst nach 24 Stunden nach Einnahme von Kaliumbichromat sich zeigte.

Das Kaliumbichromat bewirkte heftigen Brechreiz, sobald eine gewisse Dosis (beim Versuchshunde 0,6 Gramm pro die) überschritten wird.

Wenn aber täglich das Maximum von Kaliumbichromat, das, in der Nahrung eingenommen, ohne irgendwelche Beschwerden hervorzurufen, noch verdaut werden kann, genossen wird, so ist es nach meinen Versuchen nicht gesagt, dass dieses Maximum tötlich wirken muss. Im Gegenteil wurde der Beweis unstreitbar geleistet, dass ein mittelgrosser Hund täglich 0,1—0,6 Gramm Kaliumbichromat während $5^1/_2$ Monaten einnehmen konnte, ohne dass sich irgend eine andere Beobachtung erzeigte, als die Ablagerung von Chrom in den verschiedenen Organen und die teilweise Ausscheidung desselben im Harn und in den Faeces, ohne dass irgend eine Verletzung noch pathologische Gewebsveränderung in sämtlichen Organen hätte konstatiert werden können.

In unserem speciellen Falle, den ich allerdings nicht ohne weitere Versuche für alle Fälle als festgestellt betrachten will, scheint es erwiesen, dass erst bei Einnahme von sehr grossen Dosen von Kaliumbichromat eine akute Vergiftung stattfinden kann. Indessen ist es

nicht ausgeschlossen, dass bei noch weiterer Ausdehnung des Chromfütterungsversuches nicht plötzlich eine tiefgreifende Veränderung irgend eines Hauptorganes hätte stattfinden können.

Ich muss es aber weiteren Forschungen überlassen, diese Fragen zu beantworten und glaube hiermit die an mich gestellte Aufgabe gründlich gelöst und infolge gewissenhafter Untersuchung einen neuen Beitrag über die Wirkung des Kaliumbichromates im Organismus geliefert zu haben.

Im Laufe dieser Untersuchung habe ich mich überzeugen können, dass der Erfolg der Versuche bei lebenden Tieren lediglich von der sorgfältigen, auch humanen Behandlung abhängig ist. Es scheint mir, dass nicht zuverlässige Resultate oft einer nachlässigen Behandlung zugeschrieben werden müssen.

Verzeichnis der Präparate.

Nr. 1. *Mikrophotographien.*
- A. Niere (Text Seite 21).
- B. Leber (» » 22).
- C. Magen (» » 22).

Nr. 2. *Mikroskopische Schnitte durch Niere, Leber, Magen, Lunge und Milz.*
- A. Niere (Text Seite 21).
- B. Leber (» » 22).
- C. Magen (» » 22).
- D. Lunge (» » 22).
- E. Milz (» » 22).

Nr. 3. *Harn,* eingedampft und geglüht nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure; durch Chromoxyd grün gefärbter Rückstand (Text Seite 25).

Nr. 4. *Bleichromat,* hergestellt aus Harnrückstand (Text Seite 25).

Nr. 5. *Silberchromat,* hergestellt aus Harnrückstand (Text Seite 25).

Nr. 6. *Chromglasur* in Porzellan bei 1000° C., hergestellt aus den *Nieren* (Text Seite 26).

Nr. 7. *Chromglasur* in Porzellan bei 1000° C., hergestellt aus *Leber* (Text Seite 26).

Nr. 8. *Boraxperlen*, aus dem *Blute* dargestellt (Text Seite 26).

Nr. 9. *Chromoxyd* aus den *Lungen*, in Porzellan eingeschmolzen (Text Seite 26).

Nr. 10. *Chromglasur* in Porzellan bei 1000° C., hergestellt aus der *Milz* (Text Seite 26).

Nr. 11. *Chromoxyd* aus dem *Magen*, in Porzellan eingeschmolzen bei 1000° C. neben *gelbem Kaliumchromat,* nicht reduziert (Text Seite 27).

Nr. 12. *Boraxperlen,* hergestellt aus dem Rückstande der essigsauren Lösung, die erhalten wurde durch Behandlung von *Leberteilen mit Essigsäure* (Text Seite 27).

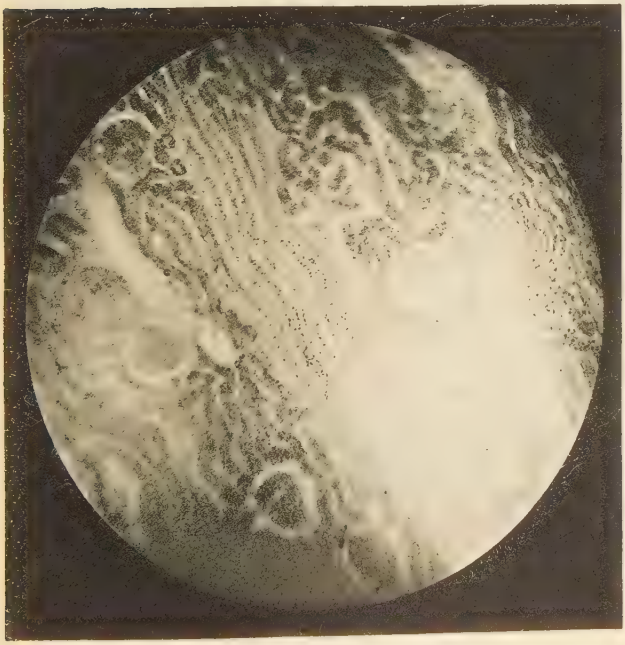
Nr. 13. *Geglühte Faeces* mit Chromoxydgehalt (Text S. 28).

Nr. 14. *Boraxperlen,* hergestellt aus dem *Rückstande der Faeces* (Text Seite 28).

Taf. I.

Untersuchung über die Wirkung von Kaliumbichromat im Organismus.

Mikrophotographie eines Nierenschnittes.

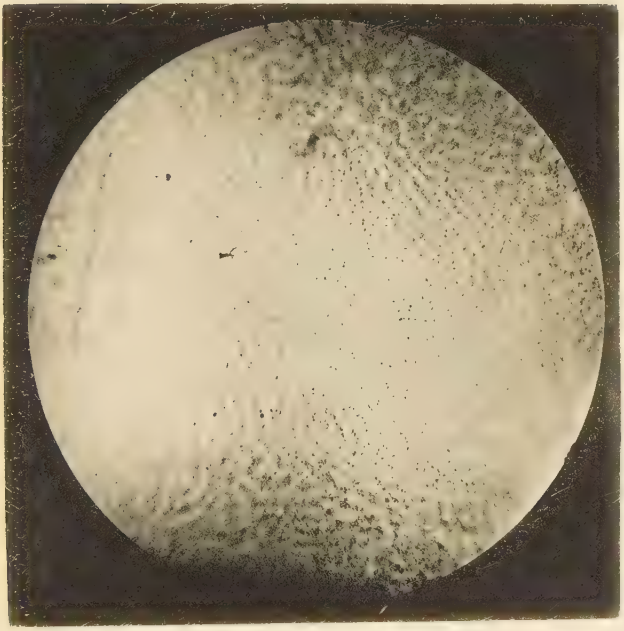


Einlagerung von Chromoxyd in den Harnkanälchen.

(Seite 21.)

Taf. II.

Mikrophotographie eines Leberschnittes.

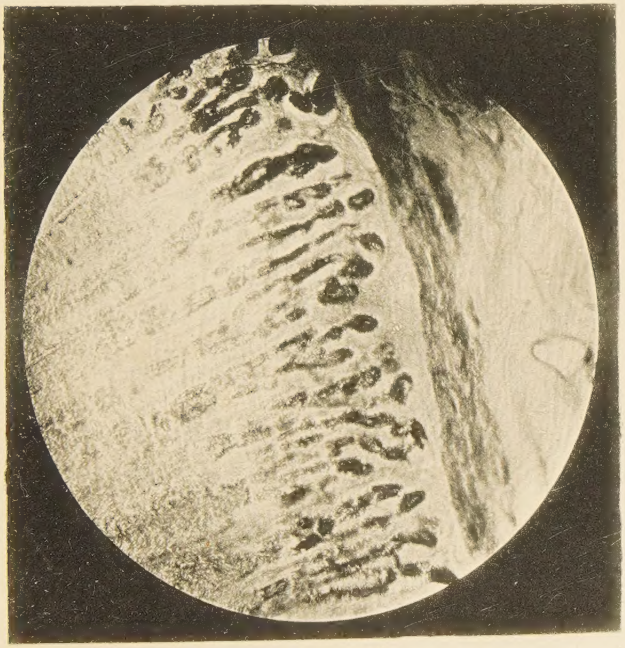


Einlagerung von Chromoxyd.

(Seite 22.)

Taf. III.

Mikrophotographie eines Schnittes der Magenwand.



Einlagerung von Chromoxyd.

(Seite 22.)

STANFORD LANE MEDICAL
LIBRARY SAN FRANCISCO